

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy DARCHEN

Né le 19 janvier 1928, à Pont-Croix (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 10 mai 1960

ACTION
EUTROPHIQUE ET CICATRISANTE
DU ROUGE CONGO

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy DARCHEN

Né le 19 janvier 1928, à Pont-Croix (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 10 mai 1960

ACTION

EUTROPHIQUE ET CICATRISANTE

DU ROUGE CONGO

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	SICARD (A.)
	Cochin
	QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine
	GOSSET (J.)
	Salpêtrière
	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais
	DE GENNES (L.)
	Cochin
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière
	SOUILLÉ (P.)
	Pitié
Cliniques médicales	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine
	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FÉY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
		Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i> SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale . .	

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICÉ (J.) PLAS (F.) RICHTET (G.)
	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	
Pédiatrie-Puériculture . .	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARIUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KLUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAP (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Ce travail est dédié :

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*Faible témoignage d'un amour et d'une
reconnaissance infinis.*

A MA FEMME, A MES ENFANTS

A MON FRÈRE

A MA MARRAINE

Pour tout ce qu'elle a fait pour nous.

A MES BEAUX-PARENTS

*En témoignage de mes sentiments affec-
tueux.*

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERKLEN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Avec nos remerciements et notre admi-
ration.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN ALBERT-WEIL

Professeur à l'Ecole d'Anthropologie

Médecin-Chef du Service de Cardio-Phtisiologie et de Dermatologie
de l'Hôpital Central des Prisons de France, à Fresnes

Lauréat de l'Institut et de l'Académie de Médecine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et dispensé dans son service un précieux
enseignement, qui témoigna toujours à notre
égard, patience, compréhension et affection,
ce faible témoignage de notre profonde
reconnaissance et de notre respectueuse gra-
titude.*

A TOUS NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE STAGE DES HOPITAUX DE RENNES, DE PARIS
D'INTERNAT A L'HOPITAL CENTRAL DES PRISONS
DE FRESNES

DOCTEURS MASMONTEIL, DECAUDIN, MEYER,
DUFOUR, RÉMY-NÉRIS, COLLOT

Introduction

Notre Maître, Monsieur le Docteur Jean ALBERT-WEIL, s'était intéressé, depuis 1953, aux inhibiteurs de la trypsine et à leur emploi possible dans la thérapeutique.

Des études ultérieures sur le traitement des verrues et des condylo-
lomes acuminés conduisirent notre Maître à étudier l'emploi en thé-
rapeutique de divers colorants synthétiques.

C'est ainsi qu'il eut connaissance d'une propriété anciennement découverte et demeurée inaperçue du ROUGE CONGO, à savoir son pouvoir antagoniste de la digestion trypsinique. L'importance de cette constatation lui apparut alors immédiatement ainsi que les utilisations thérapeutiques éventuelles de cette propriété du Rouge Congo.

Il découvrit ainsi le pouvoir eutrophique et cicatrisant du Rouge Congo.

Sous la direction de notre Maître, après avoir rappelé le méca-
nisme de la protéolyse et de l'antiprotéolyse tissulaire, nous étudions dans ce travail le Rouge Congo et ses divers pouvoirs d'action.

Nous fondant sur les différentes propriétés de ce colorant diazoï-
que : antivirale, antifongique, pouvoir stimulateur du système réti-
culo-endothélial... (nous n'avons pas actuellement trouvé de pouvoir
antibactérien), nous rendons compte des résultats thérapeutiques que
nous avons obtenus.

Nous discutons en outre la part respective jouée pour la cicatri-
sation des plaies par la trypsine et l'inhibiteur de la trypsine qu'est
le Rouge Congo.

La lésion histopathologique, facteur pathogène

La protéolyse tissulaire

Depuis le début de notre internat à l'Hôpital Central des Prisons, nous avons eu l'attention attirée sur la lésion histo-pathologique, facteur pathogène. Jean ALBERT-WEIL [1] a mis en évidence dans ses publications le rôle capital qui peut être joué par les *lésions tissulaires*, non seulement comme facteurs pathogènes locaux, mais encore comme facteurs pathogènes à actions éloignées, toxiques, ou allergisantes, ou déchaînantes, facteurs de « libération d'histamine ou de tyramine, substances sympathicomimétiques » ainsi que l'ont montré LOEPER et ses collaborateurs [2], ROCHA E SILVA [3], et d'autres encore.

Il a été longuement insisté sur le rôle joué par les lésions tissulaires, en tant que *point d'appel des bactéries*, en tant que *milieu de culture des bactéries* et *agents exaltant la virulence des germes*.

Il nous faut rappeler ici les anciennes et remarquables observations de WIDAL et L. LESOURD [4], et de WIDAL et RAVAUT [5], ainsi que les expériences plus récentes de G. MIESCHER (de Zurich) [6].

WIDAL a montré avec L. LESOURD comment une tare même minime, telle celle produite par l'injection sous-cutanée de sérum artificiel, paraissait favoriser dans certains cas la fixation des bacilles dans la fièvre typhoïde.

Avec RAVAUT, il présenta deux observations qui montraient à l'évidence comment des lésions préalables d'organe, telle une adénite tuberculeuse d'un ganglion cervical, ou un kyste de l'ovaire pouvaient être le prétexte d'une localisation du bacille typhique.

Plus récemment, G. MIESCHER (de Zurich) a montré par des expériences très intéressantes que chez le cobaye des germes pathogènes peuvent sans difficulté traverser les barrières normales, passer

dans la circulation, parvenir dans les organes et s'y installer sans qu'aucun symptôme n'apparaisse.

Une infection ne se manifeste que si une lésion tissulaire frappe un organe particulièrement prédisposé, ou si l'invasion bacillaire est massive et d'un pouvoir pathogène suffisamment élevé.

Par exemple, si chez des cobayes atteints de cystite chronique colibacillaire on pince légèrement à trois reprises avec une pincette anatomique le pôle inférieur du contenu scrotal, qui correspond à l'épididyme, on peut provoquer l'apparition d'épididymite colibacillaire d'ailleurs bénigne et de courte durée.

De même, une cystite peut être provoquée facilement chez le cobaye par inoculation directe massive dans la vessie de colibacilles, tandis que lorsqu'il s'agit d'une imprégnation à dose minimale, mais longtemps poursuivie, une irritation chronique répétée est nécessaire pour produire cet effet.

Si on inocule par voie conjonctivale des cobayes avec des doses faibles, on constate après une phase transitoire de bactériémie, une bactériurie.

Si chez certains sujets on pince l'épididyme, on peut provoquer l'apparition d'épididymite colibacillaire bénigne et transitoire.

Si, à titre de contrôle, on ponctionne chez six animaux présentant une tuméfaction épидидymaire le côté pincé et le côté sain, on trouve que dans tous les cas le côté pincé donne des cultures de colibacilles, tandis que le côté sain ne donne lieu à aucune culture.

On voit le rôle important que joue la lésion ou la méïopraxie d'un organe ou d'un tissu donné comme point d'appel et lieu de développement des bactéries.

Le Professeur LEGROUX [7] a montré avec LOISELEUR, il y a déjà longtemps, qu'il se produisait au niveau des plaies une véritable *fermentation* :

« A la lumière des travaux de LEGROUX et LOISELEUR sur la cytolysé aseptique expérimentale, écrit-il, on peut suivre le travail de dissociation chimique dans une plaie de guerre. Dès la mort de la cellule par écrasement ou par suite de la destruction vasculaire, l'acidose par suite d'une accumulation d'acide lactique se produit et amène le contenu cellulaire à pH 6. A cette réaction, les ferments endo-cellulaires ont leur maximum d'activité, tandis qu'au pH 7,2/7,5 de la cellule normale ces ferments n'exercent aucune action. La dégradation des protides des cellules, surtout au niveau des noyaux, aboutit au stade polypeptide, puis la cellule gonflée par appel d'eau des espaces interstitiels éclate et met en liberté des polypeptides. Ceux-ci sont à leur tour dégradés en plus petites molécules par les ferments leucocytaires, la plaie étant

envahie en quelques instants par les cellules mobiles de la défense normale. Ces produits peuvent être mis en évidence dans la plaie : polypeptides, peptides, puis acides aminés. Dès l'apparition des petites molécules dans la plaie, *il se forme des foyers d'oxydo-réduction qui sont des milieux de choix pour le développement rapide des bactéries anaérobies de la gangrène gazeuse. De plus, les produits de la cytolyse peuvent être toxiques, par eux-mêmes, et passant dans la circulation, concourent à l'état de choc que présentent certains blessés trois ou quatre heures après la blessure.* »

Il se produit des lésions analogues au niveau des lésions excavatives, ou non, produites ou occasionnées par des bactéries diverses. *Les processus fermentatifs jouent un rôle capital dans la genèse évolutive des lésions.*

Dans beaucoup de processus morbides, et notamment dans la tuberculose, les processus néoplasiques, il faudra porter une attention majeure sur ce que nous appelons, d'une expression évidemment impropre, étant donnée la complexité des phénomènes enzymatiques, mais évocatrice : à savoir *la « digestion des tissus »*.

Cette « digestion des tissus » est provoquée en effet par les enzymes protidolytiques sécrétées notamment par les bactéries et les leucocytes, surtout polynucléaires altérés (dégénérescence picnotique des noyaux, etc.) par l'attaque bactérienne. Elle est un facteur d'excavation et de fonte caséuse.

MULLER [8] a le premier signalé la présence dans l'expectoration humaine purulente d'une protéase active à pH neutre.

ACHALME [9] a trouvé cet enzyme dans le pus humain.

JOBLING et STRAUSE [10] ont montré que les extraits de pus humain contenaient aussi une peptidase active à pH neutre.

OPIE [11] a montré que les leucocytes polynucléaires sont la source principale de la *leucoprotéase* (ainsi nommée par lui).

Il est intéressant de noter à ce propos que l'on a trouvé d'importantes différences dans les abcès cutanés et sous-cutanés, tels ceux produits par l'injection d'une émulsion de staphylocoques virulents chez le chat et le lapin (David GROB [12]).

Chez les chats, de même que chez l'homme, la résolution ou liquéfaction de tels abcès s'observent communément, probablement à cause de la protéolyse produite par la leucoprotéase.

Chez les lapins, une telle liquéfaction se produit beaucoup plus lentement et est moins marquée. Le résultat est que le contenu final de l'abcès a un aspect caséux, tel celui d'un fromage. Il semble que la différence entre ces deux sortes d'abcès soit due à l'absence dans

les leucocytes polynucléaires du lapin d'une protéase active à pH neutre, et à la présence au contraire d'une telle protéase dans les polynucléaires du chat et dans ceux de l'homme.

OPIE [13] a montré que la leucoprotéase joue un rôle majeur dans la résolution des exsudats inflammatoires et, après ACHALME [14], que le sérum, en concentration suffisante, peut retarder cette résolution du fait de son pouvoir inhibiteur.

Les expériences de MENKIN [15] et d'autres chercheurs ont montré, en 1938, que l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'infiltration leucocytaire caractéristique de l'inflammation étaient dues à un polypeptide formé par protéolyse au lieu de l'inflammation.

L'immense mérite de V. MENKIN fut de démontrer l'existence au niveau du foyer inflammatoire d'une série de polypeptides nés de la protéolyse tissulaire et possédant chacun une action propre dans la chaîne des réactions déclenchées par le processus pathogène. Il est indéniable, en effet, que la sidération tissulaire due à une agression localisée libère l'histamine et que cette histamine est capable de réaliser, *in loco*, tous les éléments du processus inflammatoire. Mais comme le précise très justement UNGAR (1953) [16] :

« L'histamine est un corps dont la vie propre est fugace, ne pouvant par là même rendre compte de la persistance des manifestations vasculo-conjonctives de l'inflammation » (J.D. ROMANI) [17].

La « digestion des tissus » par les enzymes protidolytiques est activée dans certains cas par l'état de sensibilisation allergique (afflux plus grand de leucocytes polynucléaires au niveau des foyers d'infection bactérienne). Ces polynucléaires libèrent du fait de leur destruction des ferments protidolytiques (Jean ALBERT-WEIL [1 a et b]).

Nous ne nous étendrons pas, dans le cadre de ce travail, sur la pathogénie du phénomène de Koch chez le cobaye, phénomène dans lequel on observe une augmentation manifeste de la protéolyse tissulaire du fait de l'état de sensibilisation allergique de l'animal considéré.

THOMAS, LEWIS et CHANDLER A. STETSON [18], étudiant le mécanisme du phénomène de Schwartzman, ont montré qu'il se produisait chez les animaux préparés une sensibilisation aux ferments protidolytiques au cours du phénomène de Schwartzmann ; par exemple, l'injection intra-dermique de papaïne chez les lapins qui ont reçu une heure auparavant une injection intra-veineuse de toxine méningococcique produit localement de grosses lésions hémorragiques. De telles réactions hémorragiques ne sont pas observées lorsque la papaïne est injectée dans la peau d'un lapin neuf.

Les produits de la digestion « trypsinique » constituent des milieux de culture électifs pour les bactéries. Mais ils constituent aussi (ou plutôt la protéolyse elle-même, *agent d'élimination des déchets*) des facteurs de croissance tant pour les bactéries que pour certains tissus.

Henry S. SIMMS et Nellie P. STILLMANN [19] ont montré que si on ajoute de la trypsine dans certaines conditions à des cultures de tissu, la croissance des cellules était notablement augmentée. Ce n'est pas le lieu d'étudier ici ce phénomène dans son détail ni d'exposer les hypothèses qui ont été émises pour l'expliquer.

En conclusion de ce qui précède, nous dirons, pour ce qui a trait à la réparation et à la cicatrisation des plaies et des lésions tissulaires, qu'il conviendra d'abord d'éliminer les déchets de la digestion trypsinique *qui constituent des milieux de culture électifs pour les bactéries et ensuite de tenter d'entraver « l'auto-digestion des tissus » par des inhibiteurs des ferments protidolytiques (inhibiteurs de la trypsine)*.

* *

Quand nous avons étudié la protéolyse tissulaire, nous avons considéré uniquement le phénomène local, mais il faut également envisager ledit phénomène dans ses influences neuro-endocriniennes. Quelle est l'influence de la protéolyse tissulaire sur la réaction neuro-endocrinienne et quelle est l'influence des réactions neuro-endocriniennes sur la protéolyse tissulaire ? Il s'agit là d'une question nouvelle très importante. Il est évident que la protéolyse tissulaire constitue un « dommage », un « stress », une « agression » susceptible de déclencher des « phénomènes de Reilly » ou « la réaction d'alarme de Selye ». Mais la protéolyse tissulaire peut, selon les cas, être primaire, amenant à des degrés divers des réactions organique, *ou au contraire « secondaire » à des réactions organiques*. Ce serait sortir du cadre de notre sujet que nous étendre sur cet important problème.

Intérêt de l'emploi en médecine des "antiprotéolytiques" "Les inhibiteurs de la trypsine"

Il résulte du chapitre précédent la proposition suivante : la lésion histo-pathologique est un facteur pathogène par elle-même. Toute plaie, toute lésion histo-pathologique aboutissant à des destructions et des dégénérescences cellulaires est à l'origine d'une double intoxication, l'une du fait de la prolifération microbienne, l'autre du fait de la mortification des tissus. La mortification des tissus entraîne elle-même une exaltation de la virulence bactérienne. Dans beaucoup de processus morbides infectieux ou non, il faudra porter avant tout l'attention sur la « digestion des tissus », facteur d'excavation et de fonte caséeuse ou purulente par les enzymes protidolytiques sécrétés par les bactéries et les leucocytes altérés par l'attaque bactérienne.

Cette digestion des tissus est activée dans certains cas par l'état de sensibilisation allergique.

Ajoutons, comme l'a mis en évidence dans ses travaux J. ALBERT-WEIL, qu'il se produit souvent au niveau des lésions et autour des lésions *une coagulation inflammatoire au stade tissulaire et capillaire* qui, ischémiant les tissus par oblitération capillaire et artériolaire, constitue un facteur de plus de protéolyse et de nécrose tissulaire.

L'exérèse des tissus lésés, quand elle est possible, constitue un moyen efficace de lutter contre l'action pathogène propre à la lésion elle-même. Mais dans beaucoup de cas, cette ablation s'avère impossible, ou par trop mutilante.

Il convient donc souvent d'entraver la production et l'extension des lésions par d'autres moyens que les moyens chirurgicaux, et c'est ici que l'étude des inhibiteurs de la trypsine, chapitre nouveau dans la thérapeutique, revêt une grande importance.

Il est important, en effet de contrecarrer l'action des ferments protidolytiques et coagulants locaux ; quels sont ces ferments ? ferments trypsiniques et voisins de la trypsine (trypsine agissant en milieux alcalins, cathepsine agissant en milieux acides), ferments coagulants (thromboplastine) ; comment empêcher l'action de ces ferments ? *Par des inhibiteurs de la trypsine ou de ferments protidolytiques autres que la trypsine, par des anticoagulants.*

M. KUNITZ [20], élève de I.H. NORTHROP, a isolé des cellules du pancréas exocrine un inhibiteur de la trypsine du pancréas ; il a isolé à partir des grains du soja, un inhibiteur de la trypsine, obtenu à l'état cristallisé, qui a déjà été utilisé en thérapeutique dans le traitement de certains cas de pancréatite hémorragique et de pancréatite expérimentale du chien par B. RUSH et E.E. CLIFTON [21] ¹.

H. FRAENKEL-CONRAT [22] et ses collaborateurs ont isolé un inhibiteur de la trypsine à partir du haricot de Lima.

Jean ALBERT-WEIL [23] a mis en évidence un principe inhibiteur de lab-ferment dans le haricot blanc.

H. FRAENKEL-CONRAT a isolé, à partir du jaune d'œuf, un inhibiteur de la trypsine (ovomucoïde M.J.).

Jean ALBERT-WEIL, se fondant sur les propriétés antitrypsiniques et anticoagulantes de l'héparine, a utilisé celle-ci comme thérapeutique adjuvante dans la tuberculose pulmonaire et surtout ganglionnaire. Il a traité notamment avec un succès constant et rapide, les abcès froids par des injections *in situ* et intra-veineuses d'héparine associées aux antibiotiques utilisés par voie générale [24]. Les injections *in situ* d'héparine produisent une inhibition rapide de la protéolyse tissulaire, à savoir de la suppuration.

Un inhibiteur de la trypsine, Kallikrein inactivator, vient d'être introduit en Allemagne et en Angleterre. Ce produit est utilisé en perfusion en injections intraveineuses lente dans le traitement des pancréatites aiguës, chroniques et nécrotiques [25].

Nous avons par tout ce qui précède montré le grand intérêt de l'emploi dans la thérapeutique des inhibiteurs de la trypsine ; l'emploi thérapeutique de ces inhibiteurs n'en est qu'à son début. Les études antérieures de Jean ALBERT-WEIL, sur les inhibiteurs de la trypsine, ont attiré son attention sur les propriétés antitrypsiniques, reconnues antérieurement par BAUMAN en 1934, du Rouge Congo et lui ont donné l'idée d'utiliser ce colorant dans la thérapeutique des plaies et des lésions tissulaires. Notre Maître pensait en effet que le pouvoir

(¹) Voir aussi note [58].

antitrypsinique du Rouge Congo pouvait entraver dans une certaine mesure l'autodigestion des tissus et conférer par conséquent au Rouge Congo *un pouvoir eutrophique et cicatrisant*.

Dans un ordre d'idées voisin, on a constaté en Allemagne que la Karagénine, extrait d'algues sèches (70 %) arrête l'évolution ulcéreuse gastrique par inhibition de l'action de la pepsine. Ceci laisse supposer que certains ulcères sont provoqués par une hypersécrétion stomacale de pepsine. Les ulcères expérimentaux du rat n'évoluent plus après administration *per os* de Karagénine. Les meilleurs résultats sont obtenus après dissolution de l'extrait dans l'eau de boisson.

Propriétés du Rouge Congo

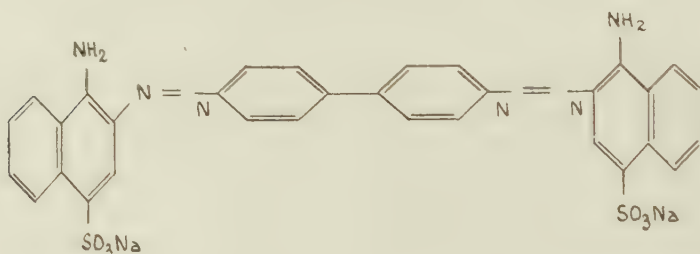
Le Rouge Congo est un colorant diazoïque, préparé au départ à partir de la benzidine ou de ses dérivés. L'acide naphthionique est un de ses constituants.

Le Rouge Congo est un diphényl-diazo-bis- α -naphtylamine-sulfonate de sodium.

Sa formule brute est : $C_{32}H_{22}N_6O_6S_2Na_2$

Son poids moléculaire est de 696,67

Sa formule développée est la suivante :



Le Rouge Congo se présente sous forme d'une poudre brun-rouge. Il est soluble dans l'eau et davantage dans l'eau chaude. Il est soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther.

Très employé dans l'expérimentation animale pour le blocage du système réticulo-endothélial au sens physiologique du mot, le Rouge Congo est employé dans le diagnostic de l'amylase¹. Son emploi comme test de la fonction hépatique ou rénale est abandonné.

L'utilisation thérapeutique du Rouge Congo a d'abord été limitée au traitement des hémoptysies.

WADEKING, en 1930, a recherché les relations entre les capacités de stockage du système réticulo-endothélial et le pronostic de la tuberculose pulmonaire. Il a observé l'effet hémostatique remarquable

(¹) Voir à ce sujet : J. HAMBURGER, *Petite Encyclopédie Médicale*.

obtenu par les injections intraveineuses de Rouge Congo dans les hémoptysies.

BECKER et WADEKING [26] appliquèrent ces données au traitement des hémoptysies.

DEMHardTEN, en 1931, signala l'influence des injections de ce colorant dans les hémorragies génitales.

Plus récemment, LAMBERT et Mme POMAROY-BASILAIRe sont revenus sur les indications de la méthode.

Il est impossible de ne pas rattacher l'action hémostatique du Rouge Congo à sa propriété de se fixer sur le système réticulo-endothélial. D'ailleurs, dès 1926, l'influence sur la coagulation sanguine d'injection d'encre de Chine, de colorants électro-négatifs, avait été mise en évidence en expérimentation sur l'animal (BEDSON, KOSTER, SACHETTO). Ce stimulus des cellules endothéliales provoqué par le colorant peut rendre compte d'une activation des ferments de la coagulation qui revient à son temps antérieur au bout de vingt-quatre heures. Cette modification s'accompagne d'une hyperplaquettose ; le nombre de monocytes, le taux de la fibrine sanguine sont aussi durant cette période majorés. La dose usuelle dans les cas d'hémoptysies est en général l'injection intraveineuse de 10 cm³ d'une solution de Rouge Congo à 1 pour 100¹.

Les injections de Rouge Congo ont également pour effet transitoire d'augmenter le nombre des hématies (F. AMANTEA) [27].

Les autres indications en dehors de l'hémoptysie sont :

- les métrorragies ;
- les hématuries ;
- le purpura chronique hémorragique.

L'effet obtenu dans les hémorragies du tractus génital ne peut être expliqué que par une action locale du colorant au niveau des voies excrétrices, car ce dernier n'est pas retrouvé après excrétion dans les urines.

LAMBRET a signalé une action hémostatique locale.

A. RENZO a également utilisé le Rouge Congo dans les hémorragies pulmonaires.

En résumé, les auteurs signalent tous l'action hémostatique du Rouge Congo. Cette action, bien que mise en doute par certains,

(¹) NOBILI propose de préparer la solution injectable à 1 % de Rouge Congo très pur et à 9,85 % de saccharose sans addition de chlorure de sodium ni de sels tampon et de la stériliser à 100 degrés pendant trente minutes. (L. NOBILI, *Bull. Chim. Farm.*, 1937, t. 76, p. 177 ; *B.S.C.*, 1939, t. 46, p. 295.)

Il est d'une importance capitale pour l'utilisation du Rouge Congo par voie intraveineuse que le produit employé soit pur. On s'assurera avant de les employer qu'aucune précipitation ne s'est faite dans les ampoules.

nous paraît cependant indiscutable d'après nos observations personnelles dans le service de notre Maître le Docteur Jean ALBERT-WEIL. On peut cependant dire que dans certains cas cette action se montre transitoire.

Au point de vue tolérance, toujours par voie endoveineuse, l'injection est bien tolérée. *Il faut cependant proscrire, d'après nous, des doses supérieures à 10 cm³ à 1 %*. MORLOCK [29] signale l'observation d'un malade qui reçut par erreur 20 cm³ ; l'hémoptysie sévère céda immédiatement, mais apparut un frisson intense accompagné de phénomènes graves et collapsus. (Voir note 1, page 21.)

D. VINCENT et G. SEGONZAC [30] ont signalé l'action du Rouge Congo sur l'hyaluronidase. Ils ont constaté que *le Rouge Congo inhibe intensément l'hyaluronidase*. *In vitro*, l'inhibition était encore de l'ordre de 50 % pour la concentration 10⁻⁵. *In vivo*, par la méthode de diffusion dermique de l'encre de Chine, les résultats, bien que plus irréguliers, dénotent une inhibition moins accusée de l'enzyme.

BORGHETTI et L. MORGUTTI [31] ont utilisé la propriété anti-hyaluronidasique du Rouge Congo pour lutter contre l'hyperthyroïdisme. Le Rouge Congo inhiberait les symptômes de l'hyperthyroïdisme en bloquant les ferments mucinasiqes.

P. PELLEGRINI et A. MASONI [32] ont étudié la valeur thérapeutique dans le rhumatisme articulaire aigu de divers médicaments et teintures, en particulier le Rouge Congo, ayant une action inhibitrice sur l'hyaluronidase.

COSTA [33] a étudié la relation existant entre l'anti-hyaluronidase et l'effet anti-rhumatismal. Le Rouge Congo à la dose de 100 mg par kg de poids inhibe l'arthrite expérimentale par le formaldéhyde chez le rat, le choc anaphylactique chez le cobaye, le phénomène de SANARELLI-SCHWARTZMANN et ne modifie pas les lésions du myocarde produites chez les lapins à la suite d'administration de sérum hétérogène.

PELLEGRINI, MASONI et CAMPAGNELLO [34] se sont intéressés à la fonction cortico-surrénale chez les sujets normaux et rhumatisants, après administration de hautes doses de Rouge Congo. La détermination des hormones corticales et des 17-cétostéroïdes sanguins de deux sujets normaux et de trois sujets rhumatisants, avant et après administration de Rouge Congo, ont amené à la conclusion que l'action antirhumatismale de ce produit ne peut être attribuée à la stimulation de l'hypophyse, du système surrénal et à l'action de substances « cortisone-like ».

A. GIBERTI, R. PONZONI, G.P. PIRANDONI par contre [35] concluent que le mécanisme d'action du Rouge Congo ne s'exerce que du fait d'une stimulation du cortex surrénal.

G.J. KENSLE [36] a mis en évidence l'antagonisme du Rouge Congo vis-à-vis du curare.

* *

ACTION ANTI-BACTÉRIENNE, ANTIVIRALE, ANTIFONGIQUE DU ROUGE CONGO

ACTION ANTI-BACTERIENNE

Nous avons recherché si le Rouge Congo possédait un pouvoir inhibiteur vis-à-vis de la croissance des bactéries :

EXPÉRIENCES PERSONNELLES (Laboratoires de l'Hôpital Central
des Prisons de France, Fresnes)

On ensemence d'abord quarante-huit heures sur bouillon diverses souches bactériennes qui nous ont été obligeamment fournies par l'Institut Pasteur :

- Streptocoque groupe C ;
- Streptocoque fécalis ;
- Staphylocoque doré ;
- *Proteus vulgaris* ;
- *Bacillus subtilis* ;
- *Bacillus Klebsellia* (Friedlander) ;
- *Bacterium coli*.

Sur gélose-ascite ou sur gélose, suivant les cas, on verse ensuite une goutte de bouillon de culture des divers germes, additionnée d'une goutte de solution stérile de Rouge Congo à 1 %. On répartit uniformément le mélange sur la gélose.

Sur gélose-ascite, on a réensemencé les souches de streptocoque groupe C et de streptocoque fecalis.

Sur gélose ordinaire, les souches de staphylocoques dorés, *proteus vulgaris*, *B. subtilis*, *B. Klebsellia*, *B. Coli*.

Au bout de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, toutes les cultures ont poussé normalement sans qu'aucune action bactériostatique du Rouge Congo ait été observée.

J. DESBORDES, Etienne FOURNIER et Denise ALIX [37] ont montré que les colorants acides, parmi lesquels le Rouge Congo, étaient seulement légèrement absorbés par les bactéries qu'elles soient virulentes

légèrement virulentes ou atténuées. Les résultats observés furent semblables au pH 1,2, pH 7,2 et pH 11.

HIROGI NAKAJIMA [38] a constaté une légère inhibition par le Rouge Congo de colonies rouges de salmonella cultivées avec de la fuschine.

Nous n'avons pas trouvé par nos expériences personnelles un pouvoir antibactérien et bactériostatique du Rouge Congo *in vitro*¹. Jean ALBERT-WEIL poursuit actuellement des recherches dans le but de déterminer si le Rouge Congo peut ou non dans certaines conditions atténuer la virulence de bactéries diverses. Une expérimentation sur l'animal est en cours. Il sera ultérieurement rendu compte de ses résultats.

On sait qu'il est des substances qui, ajoutées dans des proportions définies à des bouillons de culture, sont capables d'atténuer la virulence de certaines bactéries sans altérer leurs propriétés antigènes et sans diminuer considérablement ou notablement leur croissance.

Rappelons à ce propos la préparation du virus-vaccin contre le Charbon selon la méthode de PASTEUR, CHAMBERLAND et ROUX, qui utilisaient des bactéridies charbonneuses cultivées dans un bouillon additionné de bichromate de potassium (1 pour 2.000) et qui, de ce fait, avaient perdu le pouvoir de donner des spores et aussi une partie de leur virulence².

(On connaît quel triomphe furent pour PASTEUR les expériences de Pouilly-le-Fort de vaccination des moutons contre le Charbon à l'aide du vaccin au bichromate de potassium.)

Il est possible que l'addition à diverses cultures bactériennes de colorants synthétiques atoxiques ou peu toxiques, et notamment de colorants azoïques ou di-azoïques, soit capable dans certains cas de donner des résultats comparables. Les investigations dans ce sens vont être étendues par notre Maître et ses collaborateurs, et sont susceptibles, peut-être, de faire entrevoir des horizons nouveaux.

(¹) La sulfamidochrysoïdine (Prontosil, Rubiazol) ne possède aucune action bactéricide *in vitro*. La partie anti-streptococcique des substances azoïques telles que le Prontosil est non pas le facteur azoïque, ni le noyau diamine, mais le groupement p-aminobenzène-sulfonamide. On admet qu'il ne devient actif vis-à-vis des microbes qu'après son dédoublement dans l'organisme et libération du p-aminobenzène qui en résulte. (Voir P. LEBEAU et MM. JANOT, « Traité de pharmacie chimique ».) Il est possible que le Rouge Congo qui ne possède aucun noyau sulfonamide acquière cependant « *in vivo* » un certain pouvoir anti-bactérien.

(²) Voir Ch. CHAMBERLAND et E. ROUX, *Comptes Rendus Acad. des Sciences*, 1883, 96, p. 1088. Cité par G. RAMON, *Revue de Path. Gén. et de Physiol. Clin.*, février 1960, n° 715, p. 180 [54].

ACTION ANTI-TOXINIQUE

Le Rouge Congo est antagoniste des toxines streptococciques (P. PICCINI et R. BONACORSI) [39].

ACTION ANTI-VIRALE

— TAKEO UEDA, SHIGESHI TOYOSHIMA et leurs collaborateurs [40] ont montré que le Rouge Congo exerçait une action antivirale vis-à-vis du virus de l'encéphalite japonaise.

— J.J. MURRAY [41] signale l'action du Rouge Congo sur le virus « MM ».

— K.K. TAKEMOTO et ses collaborateurs [42] ont montré que le Rouge Congo inhibait le virus de l'influenza.

ACTION ANTI-FUNGIQUE

— F. AIQUEL et F.G. HIRRERO [43] ont montré que le Rouge Congo avait une action inhibante sur le développement des cultures d'*Aspergillus niger* et d'*Aspergillus flavus*, sans être pour autant toxique.

— SHIGEYASU AKAI et HIROSHI YASUMORI [44] ont montré que le Rouge Congo ainsi que d'autres colorants azoïques exerçaient une action inhibante sur le développement de certains parasites fungiques du riz.

ROUGE CONGO ET SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

On connaît la propriété d'un grand nombre de colorants de se fixer sur les cellules du système réticulo-endothélial et d'entraîner, s'ils sont injectés en quantité suffisante, un véritable *blocage* de ce système. L'affinité de certains colorants pour le système réticulo-endothélial est telle qu'ils peuvent prendre la place d'autres substances déjà fixées par les cellules du système réticulo-endothélial. Il se produit donc dans ces derniers cas une libération de ces dernières substances retenues antérieurement par le système réticulo-endothélial.

H. GOUGEROT et L. GROLLET [45], cherchant les raisons de la sulfamido-résistance au cours de certaines gonococcies, ont pensé que des malades dits sulfamido-résistants le doivent à un blocage de la sulfamide dans le système réticulo-endothélial et que les colorants

pourraient faire cesser cette résistance en prenant la place de la substance antérieurement bloquée par le système réticulo-endothélial.

Le Rose Bengale à 2 % n'a eu aucune action (15 cas).

Par contre, l'injection quotidienne de 5 cm³ de Rouge Congo à 1 % s'est montrée efficace chez de nombreux malades et les auteurs rappellent notamment un exemple particulièrement démonstratif :

« Le malade n° 19.579, atteint de blennorrhagie aiguë depuis vingt-cinq jours, a absorbé 30 g de "693" ; il "coule" toujours et les gonocoques sont présents et abondants. L'examen chimique des urines montre qu'aucune trace de sulfamide n'est éliminée par les urines. Il reçoit donc chaque matin, sans reprendre de sulfamides, une injection intra-veineuse de 5 cm³ de Rouge Congo à 1 % ; après la deuxième injection, donc après quarante-huit heures de traitement au Rouge Congo, on peut doser 40 mg de sulfamides dans les urines, et dès ce jour l'écoulement se tarit, les urines s'éclaircissent. Le cinquième jour du traitement par le Rouge Congo, le malade était guéri et les épreuves de guérison purent être faites et se montrèrent tout à fait démonstratives. »³

Les auteurs soulignent que pour être certain de l'action de déblocage, leur malade n'absorbait aucune chimiothérapie antigonococcique par la bouche et n'était soumis à aucun traitement local.

ROUGE CONGO et STREPTOMYCINE

G. PESCIETTI et E. DESTEFANIS [46] ont présenté un nouveau produit antituberculeux, dérivant de la conjugaison de la streptomycine et du Rouge Congo (endomycine R.C.) qui stimule, à doses modérées, le système réticulo-endothélial et facilite la pénétration de la streptomycine au sein des lésions tuberculeuses. On sait que le Rouge Congo a la propriété de pénétrer les lésions avec une relative facilité. Cette nouvelle préparation était dépourvue de toute toxicité et pouvait être utilisée à des doses vingt fois inférieures à celles nécessaires pour la streptomycine seule.

Les auteurs ont étudié, dans deux cas de méningite tuberculeuse, les possibilités de pénétration méningée de la streptomycine à l'aide d'un mélange streptomycine-Rouge Congo. Les dosages de l'antibio-

(³) P. TAILLANTER a proposé une autre explication de l'action antagoniste de la sulfamido-résistance de substances telles que le Rouge Congo et le Bleu Trypan : l'emploi du Rouge Congo ou du Bleu Trypan favoriserait la transformation du sulfamide en son dérivé hydroxylaminé. (P. TAILLANTER, *Thèse Doct. Méd.*, Paris, R. Foulon éd., Paris, 1943. Cité par P. LEREAU et MM. JANOT, « *Traité de pharmacie chimique* », Paris, Masson et Cie éd., 1955-1956, 5 vol.)

tique dans le liquide céphalo-rachidien ont montré que le produit traverse la barrière méningée sans subir de modifications, et que vraisemblablement l'intensité de la coloration du liquide est directement proportionnelle à la quantité d'antibiotique qui y est contenue. Deux heures après la première injection intraveineuse du composé à la dose de 0,50 g, sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien est déjà supérieure à la concentration sanguine. En continuant les injections au rythme de 0,50 g par 24 heures, on observe un phénomène d'accumulation, le taux du produit montant progressivement pendant 8 à 10 jours jusqu'à une teinte rouge très nette. Par la suite, malgré la poursuite du traitement, l'antibiotique se maintient à un taux constant ; il semble qu'il y ait un phénomène de saturation liquidienne et tissulaire qu'on ne puisse dépasser.

Le Rouge Congo

"inhibiteur de la trypsine"

Nous venons, dans le chapitre précédent, d'exposer les principaux emplois du Rouge Congo, connus jusqu'à ce jour dans la thérapeutique. Jean ALBERT-WEIL, ayant inauguré récemment un traitement nouveau par certains colorants des verrues et des condylomes acuminés [47], fut amené au cours de ses recherches à faire une revue générale des principaux colorants utilisés dans la thérapeutique.

C'est ainsi que son attention fut attirée sur le Rouge Congo. Il eut alors connaissance des recherches antérieures de BAUMANN. S. BAUMANN, dans un travail publié en 1934 [48], dit que

« le Rouge Congo exerce, encore même sous une forme de solution très diluée, une action inhibitrice sur la digestion trypsinique et qu'elle peut pour cette raison rendre service dans le cas de nécrose aiguë du pancréas » ¹.

(¹) Voir référence : note [58].

« Les proferments protéolytiques du pancréas ont besoin pour agir d'être transformés en enzymes actifs.

Cette conversion a lieu dans le duodénum sous l'influence de l'entérokinase. Mais elle peut survenir en tout autre endroit que dans le tube digestif où se trouve le suc pancréatique, dans le canal de Wirsung et dans le pancréas lui-même.

Dans ces conditions, l'entérokinase peut encore intervenir, bien qu'en très faible proportion ; mais la transformation est surtout le fait d'activateurs accidentels : bile, collagénase, élastase, calcium, kinases cellulaires et leucocytaires.

Activateurs directs ou indirects agissent sur le suc pancréatique extravasé qui, par auto-digestion, provoque les lésions nécrotico-hémorragiques de la pancréatite aiguë.

D'autres problèmes : disposition focale des lésions, aspect de leur extension, autolyse totale de la glande ont été envisagés sous l'angle enzymatique par A. BERNARD et P. LAMELIN.

Dans cette conception, les anti-trypsines ont été étudiées expérimentalement en vue d'applications cliniques » [58]. (A. BERNARD et P. LAMELIN, « Les anti-trypsines dans la pancréatite aiguë », *Société Médicale et Anatomo-Clinique de Lille*, 2 décembre 1959.)

Nous avons avec notre Maître souligné l'importance dans la thérapeutique des inhibiteurs de la trypsine. Jean ALBERT-WEIL fut frappé par cette propriété du Rouge Congo. *La constatation faite par BAUMANN était demeurée inaperçue jusqu'à ce jour.*

Se fondant sur ses travaux antérieurs sur les « inhibiteurs de la trypsine » dont nous avons précédemment rendu compte, J. ALBERT-WEIL a pensé que le Rouge Congo, du fait de son pouvoir antitryptique, pouvait avoir une action eutrophique et cicatrisante sur la cicatrisation des plaies.

Ce sont les ferments protidolytiques, tissulaires, bactériens et leucocytaires qui empêchent en effet dans les places atones, dans les ulcères persistants, la régénération tissulaire.

En premier lieu nous avons voulu, avec notre Maître, vérifier le pouvoir antitryptique du Rouge Congo.

Que se passe-t-il quand on met en présence du lait et de la trypsine ? H. STÉVENIN, dans son travail magistral paru en 1911 [49] sur le pouvoir antitryptique du sérum sanguin, répondait comme suit à cette question.

« La caséine du lait est attaquée, formant un coagulum qui n'est pas comme dans l'action de la présure de la véritable para-caséine, mais un produit intermédiaire entre cette substance et la caséine, la métacaséine. » (GLEYS, *Travaux Physio.*, 1910.)

Cette action coagulante signalée par ACHALME en 1902, était due, selon KÜHN, à du lab-ferment. Il a été identifié à la trypsine par PAWLOW, PARATSCHUK et WOLHGEMUT².

Ces auteurs ont constaté, en effet, qu'il y avait parallélisme entre l'action coagulante et l'action protéolytique.

GEWING, SANITSCH, BRIOT, VAN DAM insistent sur la concordance des actions dissolvantes et coagulantes, et concluent qu'il n'y a qu'une seule diastase dont l'action varie suivant la réaction du milieu.

Nous nous croyons donc autorisé par les conclusions de ces auteurs à considérer l'action coagulante comme le premier stade de la digestion tryptique.

On pourrait objecter à l'emploi du lait sa variabilité en albumine. Mais si la digestion totale du lait par la trypsine est en rapport avec la quantité des albumines du lait, il n'en est pas de même de la première phase de la digestion, de la coagulation qui est indépendante de la caséine et qui ne dépend que de l'activité du ferment.

(²) Voir Thèse H. STÉVENIN.

STÉVENIN ne disposait que d'une trypsine impure. On sait actuellement que NORTHROP a isolé une trypsine pure à l'état cristallisé et qu'on a isolé également dans le suc pancréatique une alpha-chymotrypsine³.

En conclusion, dans un but de simplification, nous avons simplement mesuré le pouvoir anti-présurant du Rouge Congo (selon la technique mise en œuvre par J. ALBERT-WEIL et sa collaboratrice Mme BOUILLON [53]) pour la mesure du pouvoir anti-présurant du sérum sanguin et autres substances.

Nous avons trouvé que la solution de Rouge Congo à 1 % inhibait toujours la coagulation du lait par la présure suivant des chiffres allant de 6 à 10 gouttes de solution de Rouge Congo à 1 % pour 5 cm³ de lait suivant les échantillons de solution de Rouge Congo.

Le pouvoir anti-présurant du Rouge Congo est donc indiscutable. Nous avons pensé avec beaucoup d'autres auteurs qu'il existait un certain parallélisme entre le pouvoir anti-présurant et le pouvoir anti-trypsinique. La trypsine, et plus encore l'alpha-chymotrypsine, ont la propriété de coaguler de lait. Nous avons donc mis en présence dans des tubes à essais des doses minima de trypsine Choay d'une part, et d'alpha-chymotrypsine Choay d'autre part dans 5 cm³ de lait. Nous avons porté les tubes à essais au bain-marie à 40° : au bout d'une heure, tous les échantillons de lait étaient coagulés.

Nous avons ajouté au système trypsine-lait et alpha-chymotrypsine-lait des doses croissantes de solution aqueuse à 1 % de Rouge Congo et nous avons porté les tubes à essais au bain-marie à 40° pendant une heure. Au bout de ce temps, nous avons constaté que la coagulation du lait par la trypsine et l'alpha-chymotrypsine était inhibée dans les tubes ayant reçu au minimum 5 gouttes de solution à 1 % de Rouge Congo.

L'existence du pouvoir anti-trypsique du Rouge Congo nous a permis de mieux comprendre le mécanisme de l'action anti-suppurative du Rouge Congo qui a été constaté par les auteurs italiens P. PICCINI et R. BONACORSI [50, 51].

Ils ont conclu que, dans certains cas, particulièrement dans des cas d'osteomyélite au cours de laquelle la pénicilline s'était montrée inopérante la thérapeutique par le Rouge Congo amena une chute de la température et la guérison des lésions osseuses.

(³) L'action protéolytique de la trypsine porte surtout sur les liaisons CO-NH des amino-acides lorsque l'un d'eux est basique (arginine, lysine) : l'alpha-chymotrypsine hydrolyse surtout les liaisons des amino-acides aromatiques (tyrosine, phénylalanine, tryptophane).

Dans un cas d'arthrite purulente gonococcique, après échec par les sulfamides et la pénicilline, une seule injection de Rouge Congo fut suffisante pour rétablir l'apyrexie et la guérison.

Suivant ces auteurs, la pénicilline agit exclusivement par son pouvoir antibiotique, tandis que le Rouge Congo stimule la défense de l'organisme et agit sur les microbes staphylocoques, streptocoques et leurs toxines (*in vitro*, nous avons recherché cette action bactériostatique et nous ne l'avons pas retrouvée).

Les actions de ces deux produits n'entrent pas en concurrence l'une avec l'autre, mais au contraire sont complémentaires l'une de l'autre.

En réalité, selon nous, le pouvoir protéolytique du Rouge Congo joue un rôle important lorsque le Rouge Congo est injecté par voie intra-veineuse à doses suffisantes pour inhiber la protéolyse tissulaire *qui est à la base des suppurations ; la notion d'anti-protéolyse tissulaire permet de mieux comprendre le mécanisme des résultats obtenus par les auteurs italiens.*

Etant donné tous les faits qui précèdent, il était logique de vouloir expérimenter le Rouge Congo en action locale sur les plaies dans un but eutrophique et cicatrisant ; cette tentative était justifiée surtout du fait du pouvoir anti-trypsinique du Rouge Congo et éventuellement d'un pouvoir anti-bactérien.

UTILISATION DE LA TRYPSINE POUR HATER LA CICATRISATION DES PLAIES ET DES ESCARRES ROLE RESPECTIF DES TRYPSINES ET DES ANTI-TRYPSINES

On sait d'autre part que l'on a préconisé les applications de trypsine dans le traitement des escarres de décubitus, de certaines plaies, etc. R. VILAIN [52] préconise ainsi l'emploi de la trypsine :

« *Utilisation de la trypsine.* — Les tissus sains sont protégés contre l'activité de la trypsine par des anti-trypsines naturelles. On peut l'utiliser pure, cristallisée ou en poudre. Pour obtenir la plus grande efficacité de ce produit dont le prix n'est pas exagéré mais qui, compte tenu du temps de traitement, ne doit pas être gaspillé, il faut suivre rigoureusement ces indications : il ne faut utiliser la trypsine que *sur une lésion ouverte*. La plaie est d'abord largement irriguée au dakin. Puis à la pince à disséquer et aux

ciseaux, on retire le plus possible de tissus en voie d'élimination. Enfin, la plaie est séchée. Grâce au flacon poudreur, il est alors facile de disposer la poudre sur les aponévroses en voie d'élimination et sur la graisse dévitalisée... »

« *Trois heures après, l'effet bénéfique de la trypsine est terminé. Il vaut mieux à ce moment laver la plaie pour ne pas laisser en contact des tissus les produits de désintégration...* »

« Il est inutile d'employer de la trypsine sur des bourgeons roses, charnus et sains.

« *Si on ne prend pas la précaution de changer le pansement au bout de trois à quatre heures, les liquides de désintégration peuvent couler sur la peau voisine et l'irriter.* »

* *

Il n'y a aucune contradiction entre l'emploi des agents tryptiniques et anti-tryptiniques. *Ces deux thérapeutiques sont en réalité complémentaires.*

La trypsine joue un rôle qui ne doit être utilisé dans la thérapeutique des escarres, certaines plaies, QUE DANS UN TEMPS TRÈS BREF. Elle liquéfie les déchets et saniosités qui constituent des milieux électifs pour les bactéries. Leur élimination, grâce à la trypsine, favorise la croissance et la réparation des tissus. Rappelons que NELLY-P. STILMAN [12], ajoutant dans certains cas de la trypsine à des cultures de tissus, ont vu la croissance de ces tissus notablement accrue.

L'association dans la thérapeutique des plaies et escarres de la trypsine avec l'alpha-chymotrypsine est encore plus active.

Quoi qu'il en soit, la trypsine ne saurait être à elle seule un agent eutrophique et cicatrisant des plaies, les pertes de substances des tissus étant dues avant tout à une auto-protéolyse qu'il convient d'entraver. Cette protéolyse est due, nous l'avons vu plus haut, à des ferments tryptiniques et cathepsiniques.

L'action des inhibiteurs de la trypsine est grandement favorisée lorsque la plaie est soumise au préalable à une action passagère de trypsine ou d'alpha-chymotrypsine, mais à la condition que ladite plaie ou escarre soit encombrée de pus, de sérosités, ou de saniosités ou produits nécrotiques.

Le Rouge Congo

dans la thérapeutique des plaies et eschares

Etant donnés tous les faits qui précèdent, nous avons appliqué sur des plaies diverses des préparations à base de Rouge Congo.

On sait que le Rouge Congo est un colorant diazoïque. En dehors des raisons ci-dessus exposées qui nous ont incité à employer le Rouge Congo dans la thérapeutique des plaies et des lésions tissulaires, la connaissance de l'utilisation thérapeutique antérieure de certains colorants azoïques a justifié encore davantage à nos yeux les recherches entreprises.

Nous avons lu en effet dans les « *Eléments de pharmacodynamie spéciale* » d'Edgar ZUNZ¹, le passage suivant :

« Divers colorants azoïques favorisent la prolifération de l'épithélium dans les plaies non infectées ayant une tendance à bourgeonner normalement et spécialement dans les ulcérations de diverses origines : lupus, syphilis, brûlures, etc. La surface cutanée se rétablirait rapidement sans tendance à la production de tissu malin. Quand la circulation ne se fait pas de façon parfaite, comme c'est souvent le cas dans les ulcères chroniques et les lésions de décubitus, les colorants azoïques n'ont aucun effet utile sur la prolifération épithéliale. »

Les régions nécrosées cancéreuses retiennent les colorants azoïques, mais sans entraver la croissance de la tumeur, d'après R. WEIL.

« Il convient d'être prudent dans les applications des colorants azoïques sur la peau afin d'éviter d'une part des irritations et érosions locales, d'autre part la gastro-entérite et des symptômes d'intoxication générale (surtout en cas de surfaces ulcérées étendues) analogues à ceux déterminés par l'aniline. On diminue beaucoup les dangers des colorants azoïques en combinant un à deux groupements acétyle au groupement aminé ; malheureusement, on

(¹) Edgar ZUNZ, tome 2, p. 913.

diminuerait aussi leur action stimulante sur la prolifération de l'épithélium. On emploie surtout *le Rouge écarlate de Biebrich et le Pellidol.* » (Edgar ZUNZ.)

L'action cicatrisante des colorants azoïques est due vraisemblablement à leur pouvoir anti-trypsinique, pouvoir qu'il conviendrait de vérifier pour des colorants autres que le Rouge Congo. Mais les colorants azoïques employés antérieurement pour la cicatrisation des plaies, tels le Rouge écarlate de Biebrich ou le Pellidol étaient relativement toxiques et d'un emploi délicat ; le Rouge Congo, au contraire, colorant diazoïque, n'est pratiquement pas toxique et ne présente aucun danger.

MODES D'APPLICATION DU ROUGE CONGO

Le Rouge Congo étant soluble dans l'eau, nous avons d'abord préparé une solution aqueuse de Rouge Congo d'une concentration allant de 1 % à 5 % ; mais la solution aqueuse était rapidement éliminée et ne permettait pas de maintenir un taux suffisant de Rouge Congo sur les tissus lésés.

Nous avons donc préparé sur les indications de notre Maître des pommades à base de Rouge Congo en utilisant comme excipient les polyéthylènes-glycols *dans lesquels le Rouge Congo est soluble.*

Les polyéthylènes-glycols sont des polymères dérivés du glycol. Ils répondent à la formule générale :



où R est un radical hydrogène. Ils sont liquides lorsque leur poids moléculaire se situe entre 200 et 600. Ceux ayant un poids moléculaire supérieur à 1.000 sont solides. Tous ces polymères sont solubles dans l'eau pour former des solutions transparentes ; ils sont solubles dans un grand nombre de solvants organiques. Ils ne s'hydrolysent ni ne s'altèrent pas. Ils ont de multiples emplois industriels. Ils trouvent leur emploi en pharmacie et dans l'industrie des produits pharmaceutiques : *liants pour comprimés.* Admis dans la pharmacopée américaine, ils peuvent entrer dans la composition de lotions et pommades.

La pharmacopée américaine (U.S.P. XIV) donne la formule suivante d'excipient pour pommade *dans lequel on peut incorporer divers agents médicamenteux :*

— Polyéthylène-glycol 4.000 : 50 parties

— Polyéthylène-glycol 400 : 50 parties

La toxicité de ces polyéthylènes-glycols est pratiquement nulle. Les deux ingrédients sont chauffés ensemble au bain-marie à 75° C, on les retire du bain, on les mélange au moyen d'un agitateur et on les refroidit rapidement jusqu'à ce qu'ils soient pris en masse. Cette base est un produit semi-solide, blanc, homogène, de consistance de la vaseline.

Quant à nous, nous employons une pommade répondant à la formule suivante :

- Rouge Congo : 10 g (ou 20 g)
- Polyéthylènes-glycols à concentration moléculaire 400 : 60 grammes
- Polyéthylènes-glycols à concentration moléculaire 4.000 : 40 grammes

Nous obtenons ainsi une pommade assez molle.

Nous allons présenter quelques observations où l'utilisation du Rouge Congo nous a donné de très bons résultats.

CHAPITRE VI

Observations

• OBS. N° 1 : *D... Moklar, quarante-cinq ans*

Est hospitalisé dans le service de Dermatologie (Hôpital Central des Prisons) pour une plaie de la région claviculaire, de 5 cm de long sur 2 cm de large, en forme de raquette, remontant à cinq mois, et secondaire à un abcès froid tuberculeux ulcéré.

Histoire de la maladie :

Dans l'établissement dans lequel avait été antérieurement incarcéré ce sujet, le médecin avait cru devoir inciser cet abcès, ce qui entraîna la formation d'une large ulcération extensive, n'ayant aucune tendance à la cicatrisation.

Des traitements antibiotiques intensifs, pendant des mois, furent mis en œuvre (isoniazide, P.A.S., D.H.-streptomycine). Ils ne donnèrent aucun résultat.

A l'arrivée du malade dans le service, nous commençâmes à appliquer sur la plaie la solution aqueuse de Rouge Congo à 1 %. Rapidement le manche de la raquette fut cicatrisé en huit jours. Mais la solution aqueuse n'avait aucune adhérence sur la plaie elle-même.

C'est alors que nous avons eu l'idée d'appliquer la pommade au Rouge Congo correspondant à la formule précitée, et en vingt jours *une cicatrisation totale* fut obtenue.

Il est à noter que ce malade recevait en même temps :

- 1 g de streptomycine tous les trois jours ;
- 5 comprimés d'isoniazide par jour.

Le malade, guéri, fut renvoyé à sa destination pénale après un séjour de deux mois à l'Hôpital Central des Prisons à Fresnes.

• OBS. N° 2 : *B... Alardi, trente ans*

Entre dans le service pour une plaie de la face dorsale du pied, durant depuis des mois, séquelle d'une tuberculose ostéo-articulaire stabilisée.

Cette plaie, de la dimension d'une pièce de 1 franc, n'a aucune tendance à la cicatrisation, malgré l'instauration d'un traitement antibiotique depuis plusieurs mois (P.A.S., streptomycine, isoniazide).

L'application de pommade au Rouge Congo, pendant huit jours, entraîne une épidermisation complète et définitive de la plaie.

• OBS. N° 3 : *G... Louis, cinquante-trois ans*

Transféré du service de chirurgie où il a subi une amputation de la cuisse droite pour artérite oblitérante (Docteur F. MASMONTÉIL). G... présente une escarre profonde de la région sacrée de la taille de trois pièces de 5 francs, qui est apparue au cours de la période d'immobilisation et de décubitus qui a suivi l'opération.

L'escarre est entourée d'une zone inflammatoire des téguments. La plaie elle-même présente quelques déchets sanieux.

Après désinfection de la plaie par des lavages au Dakin, on applique deux fois par jour la pommade au Rouge Congo. En quarante-huit heures, la plaie est nettoyée, propre. Une épithélisation périphérique débute.

Après trente jours de traitement, l'escarre est entièrement cicatrisée, à l'exception d'une petite zone correspondant à une pièce de 50 centimes, en voie d'épidermisation. Le malade est alors libéré.

• OBS. N° 4 : *B... Abdelkader, vingt-huit ans*

Présente une plaie de la région axillaire antérieure, séquelle d'une fistule de ganglion tuberculeux ancien.

Le sujet était guéri de sa tuberculose pulmonaire, mais il persistait une plaie profonde, de la taille d'une pièce de 50 centimes, ne suppurant mais n'ayant aucune tendance à la cicatrisation malgré tous les traitements utilisés.

L'application de pommade au Rouge Congo pendant huit jours a amené une cicatrisation complète.

• OBS. N° 5 : *M... Sadi*

Est hospitalisé le 15 février 1960 dans le service de Phtisiologie pour adénite axillaire droite, du volume d'un œuf de poule, adénite apparue en décembre 1959.

On ne note pas d'antécédents pathologiques chez ce sujet ni chez ses parents et collatéraux.

L'état général du sujet est bon ; signalons toutefois un léger amaigrissement, un léger mouvement thermique aux environs de 38° le soir.

L'examen clinique reste négatif en dehors de la constatation de l'adénite qui se fistulise.

Les examens complémentaires pratiqués donnent les résultats suivants :

- V.S. : 1 h : 20
- 2 h : 60
- 3 h : 117

Hémogramme :

- G.R. : 4.040.000 — Hb 70 % — V.G. : 0,86
- G.B. : 11.240
- poly. neutro. : 71,5 %
- leucocytes : 27 %

Radio pulmonaire (le 17 février 1960) : R.A.S.

Une ponction ganglionnaire (20 février 1960) : pus qui à l'examen montre :

- présence de staphylocoque ;
- Ziehl après homogénéisation : *positif* + ; présence de quelques bacilles alcool-acido-résistants.

Antibiogramme pratiqué à partir du staphylocoque :

- Pénicilline : 0.
- Bacitracine : 0.
- Polymyxine : 0.
- Streptomycine : 0.
- Pour tous les autres antibiotiques : +.

Le malade est soumis au traitement antibiotique par voie générale (streptomycine-izoniazide) depuis le 15 février. La suppuration persiste.

Puis à partir du 5 mars, *injection intra-ganglionnaire par le trajet de la fistule de 3 cm³ d'une solution de Rouge Congo à 0,03*. Le malade reçoit en tout cinq injections.

Actuellement, localement, la fistule est fermée, la peau du voisinage normale. Le ganglion a diminué de volume de la moitié. La V.S. est à :

- 1 h : 4
- 2 h : 8
- 3 h : 24

• OBS. N° 6 : *R... Mohamed, quarante-cinq ans*

Entre dans le service le 22 juillet 1959, venant d'une maison centrale ; très mauvais état général ; V.S. après une heure : 104 ; deuxième heure : 130.

La radiographie pulmonaire montre des infiltrations tuberculeuses sous-claviculaires droites et gauches avec zones de raréfaction.

Examen des crachats : pas de bacilles à l'examen direct et après homogénéisation.

Ce sujet présente depuis le début du mois d'août :

- une escarre de la fesse droite de dimensions 4 x 3 cm ;
- une plaie atone de l'orteil droit.

Une radiographie du pied est négative, ainsi que celle de la colonne lombosacrée.

Ce malade est soumis à un traitement général :

- D.H.-streptomycine ;
- isoniazide ;
- P.A.S. ;

et à un traitement local par les antiseptiques habituels ; on doit arrêter la D.H.-streptomycine à la huitième injection parce que le malade présente des troubles auditifs.

Le 5 septembre 1959, on applique sur la plaie atone de l'orteil, plaie qui n'a pas rétrocedé, et sur l'escarre fessière, une pommade au Rouge Congo ; on constate une cicatrisation rapide en dix jours de la plaie de l'orteil, et en quinze jours de l'escarre fessière.

Le sujet est libéré le 25 octobre 1959, guéri de ses plaies cutanées.

• OBS. N° 7 : *H... R..., quatre-vingt-quatre ans*

Myocardite sénile. Insuffisance cardiaque avec arythmie complète. Bronchite chronique, dilatation des bronches, stase aux bases.

Cedème des deux membres inférieurs à prédominance aux jambes et aux régions péri-malléolaires. Présence au niveau de la face externe de la jambe gauche au tiers moyen, d'une ulcération des dimensions de deux pièces de 5 francs n'ayant aucune tendance à la cicatrisation.

Le 20 juin 1959, on applique après désinfection soigneuse la pommade au Rouge Congo (10 g pour 80 g de polyéthylène-glycol). On continue l'application les vingt jours suivants. Au bout de dix jours, cessation du suintement séreux émanant de la plaie. Cicatrisation totale obtenue en vingt jours.

15 février 1960 : récurrence partielle de la plaie. Application de Rouge Congo. Cicatrisation totale obtenue en quinze jours.

La cicatrisation se maintient depuis mars 1960. Toute menace de récurrence (aminocissement du tégument, etc.) est prévenue par application de pommade au Rouge Congo.

• OBS. N° 8 : *P... Bernard, vingt-sept ans*

Vu pour la première fois le 5 juin 1957. A séjourné longtemps en Afrique du Nord et en Afrique équatoriale ; présente une splénomégalie considérable d'origine paludéenne ; pas de modification de la formule sanguine, pas d'ascite.

T.A. : 13-9 ; urines normales ; cœur, poumons normaux.

P... présente par ailleurs, à droite, une jambe variqueuse avec taches pigmentaires variqueuses, ulcère variqueux étendu sur la face antéro-externe de la jambe droite, d'une dimension d'une pièce de 5 francs.

Le sujet reçoit en 1958-1959 divers traitements locaux sans succès (pommade à l'extrait aortique, pommade à l'hormone trophique du pancréas, etc., tulle gras...).

En janvier 1959 : application de pommade au Rouge Congo à 10 % ; cicatrisation totale de l'ulcère obtenue en vingt jours. Récidive de l'ulcère en octobre 1959.

Application de pommade au Rouge Congo ; cicatrisation totale obtenue en quinze jours.

• OBS. N° 9 : *Madame G... F...*

Bronchite chronique ; artériosclérose ; emphysème.

Présente depuis de nombreuses années un ulcère variqueux au niveau de la face antéro-externe de la jambe gauche.

Le 3 octobre, application de pommade au Rouge Congo, à 10 %. Cicatrisation obtenue en quinze jours.

Récidive de l'ulcère le 10 décembre 1959. Application de pommade au Rouge Congo. Cicatrisation obtenue en quinze jours.

* *

Les observations précédentes ne rendent compte des résultats obtenus que chez quelques-uns des malades que nous avons soumis à la thérapeutique locale par le Rouge Congo. Nous avons traité une trentaine de malades avec un succès à peu près constant.

En dehors des propriétés eutrophiques et cicatrisantes du Rouge Congo, nous avons constaté une action locale indiscutable de ce colorant dans un certain nombre de cas d'eczémas suintants. Le Rouge Congo fait cesser très rapidement l'exosérose.

Nous rapportons ici deux observations qui sont assez démonstratives à cet égard.

• OBS. N° 10 : *D... Alexander*

Entre dans le service le 27 janvier 1960.

Présente sur le dos du pied une lésion eczémateuse et suintante nettement limitée, pouvant faire penser à une mycose cutanée eczématisée secondairement.

L'application quotidienne de pommade au Rouge Congo, à 10 %, entraîne en six jours la disparition totale du suintement et par la suite une amélioration très nette a été observée.

(Rappelons ici l'action anti-fongique du Rouge Congo qui a peut-être joué dans ces cas.)

• OBS. N° 11 : *P... Georges, quarante-cinq ans*

Admis dans le service le 15 avril 1959 pour un eczéma récidivant génito-scrotal de la face interne des deux cuisses.

Le malade est soumis au traitement suivant :

Application locale de pommade au Rouge Congo deux fois par jour.

Deux comprimés à 5 mg de cortancyl par jour. Ce qui entraîne une cessation du suintement et une amélioration locale.

Dès qu'on arrête le Rouge Congo, les poussées eczématiformes reprennent et ne cèdent pas à d'autres agents thérapeutiques locaux.

Le 27 février 1959 : nouvelle poussée eczémateuse. Eczéma de la région génito-anale, s'étendant sur un rayon de 10 cm autour de l'anus, sur la face externe et postérieure des bourses et face interne de la racine des cuisses. L'application du Rouge Congo entraîne une amélioration rapide et la cessation totale de l'exosérose.

* *

EN MEDECINE VETERINAIRE

La pommade au Rouge Congo trouve les mêmes applications qu'en médecine humaine.

• OBS. N° 12 :

Un chat, dans les prisons de Fresnes, présentait une plaie très étendue d'origine indéterminée, *occupant tout l'abdomen* et accompagnée d'un œdème inflammatoire considérable. L'état général de la bête était très mauvais. La plaie durait depuis plusieurs semaines et n'avait aucune tendance à la cicatrisation.

On sait d'ailleurs, du point de vue vétérinaire, que chez les chats les plaies n'ont que peu de tendance à se cicatriser, l'animal léchant sa plaie et la traumatisant avec sa langue qui est râpeuse.

L'application de pommade au Rouge Congo sur la plaie, qui fut assurée grâce à des pansements surveillés attentivement par un détenu, fit merveille. *En vingt jours, la cicatrisation totale de la plaie et la guérison furent obtenues.* L'état général de la bête redevint excellent.

Nous donnons cette observation caractéristique, *qui a la valeur d'une expérimentation sur l'animal.*

Disons, pour terminer, que chez aucun de nos malades nous n'avons observé de sensibilisation allergique au Rouge Congo. Ajoutons que le Rouge Congo ne figure pas sur la liste des produits cancérogènes actuellement connus.

Conclusions

Nous fondant sur les travaux de notre Maître le Docteur Jean ALBERT-WEIL, nous avons d'abord exposé les propriétés anciennement connues du Rouge Congo et l'emploi qui en a été fait auparavant pour le diagnostic et en thérapeutique.

Jean ALBERT-WEIL a rappelé que S. BAUMANN, en 1934, avait constaté que le Rouge Congo, même en solution très diluée, exerçait une action inhibante sur la digestion trypsinique. Cette constatation était jusqu'à présent demeurée complètement inaperçue et personne jusqu'à ce jour n'en avait relevé l'importance. Jean ALBERT-WEIL, se fondant sur ses études antérieures portant sur les « inhibiteurs » de la trypsine, qui l'avaient amené à introduire l'héparine, associée aux antibiotiques, dans la thérapeutique de la tuberculose ganglionnaire et de la tuberculose pulmonaire, travaux dont lui-même et d'autres auteurs après lui ont précédemment rendu compte, a pensé que le Rouge Congo, du fait de son pouvoir anti-trypsinique, pouvait avoir une action favorisante sur la cicatrisation des plaies atones. Ce sont les ferments protidolytiques tissulaires, leucocytaires, et bactériens, en effet, qui empêchent dans les plaies atones, dans les ulcères persistants, la régénération tissulaire.

Nous n'avons pas trouvé de pouvoir anti-bactérien du Rouge Congo. Néanmoins, des recherches complémentaires sont encore nécessaires sur cette question. Il est possible que le Rouge Congo, dépourvu de pouvoir anti-bactérien *in vitro*, en possède *in vivo*.

* *

Sur les conseils de notre Maître, nous avons appliqué, après désinfection soigneuse, sur des plaies sans tendance à la cicatrisation : plaies tuberculeuses consécutives à des abcès froids et résistant à la thérapeutique antibiotique, ulcères, escarres sacrées, etc., une pom-

made au Rouge Congo, utilisant comme excipient les polyéthylènes-glycols et répondant à la formule suivante :

- Rouge Congo : 10 g (ou 20 g).
- Polyéthylène-glycol à concentration moléculaire 400 : 60 g.
- Polyéthylène-glycol à concentration moléculaire 4.000 : 40 g.

Nous avons constaté un extraordinaire pouvoir eutrophique et cicatrisant de cette préparation, amenant la guérison de plaies atones tuberculeuses, même étendues, d'ulcères, d'escarres sacrées en un délai allant, selon les dimensions des lésions, de huit jours à vingt jours ou un mois.

La préparation est également active, quoique à un moindre degré, sur les eczémas suintants qu'elle assèche rapidement en général.

Nous présentons un certain nombre d'observations cliniques.

Ajoutons que le Rouge Congo est un colorant diazoïque, de constitution nettement définie, dérivé de la benzidine. Il n'est en aucune façon toxique. Il ne figure pas sur la liste des produits cancérogènes actuellement connus.

Nous n'avons pas observé de manifestations allergiques consécutives aux applications locales de Rouge Congo.

Des colorants azoïques ont déjà été employés antérieurement avec un certain succès en vue de favoriser la prolifération de l'épithélium des plaies non infectées.

Mais ces colorants, tel le Rouge écarlate de Biebrich, présentaient un certain degré de toxicité qui en limitait considérablement l'emploi.

Disons pour terminer que les recherches sur le Rouge Congo, entreprises par J. ALBERT-WEIL et nous-même, sont susceptibles de développements ultérieurs et d'applications nouvelles.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MERKLEN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

OUVRAGES CONSULTÉS

- A) ZUNZ (Edgar). — Eléments de pharmacodynamie spéciale. (Masson et Cie éd., 1932, 2 volumes.)
- B) LEBEAU (P.) et JANOT (M.M.). — Traité de pharmacie chimique. (Masson éd., 1955-1956, t. III et IV.)
- C) WAHL (Henri). — Précis des matières colorantes synthétiques. (Presses Universitaires de France éd., 1957, 2 volumes.)

* *

1. ALBERT-WEIL (Jean) :

- a) Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose. (J.-B. Baillière éd., 1931, 1 vol., 327 p.) [Couronné par l'Académie des Sciences.] Préf. du Pr. Amédée Borrel.
- b) Les phénomènes d'allergie non spécifique dans la tuberculose et les fièvres typhoïdes. (Maloine éd., 1946, 1 vol., 83 p.) [Couronné par l'Académie de Médecine.] Préf. du Pr. René Leriche.
- c) Bactéries et lésions. (*Gazette des Hôpitaux*, 5-12 août 1950, n^{os} 31-32, p. 425.)
- d) Protéolyse et coagulation inflammatoire intra-tissulaire. L'héparine associée aux antibiotiques dans la thérapeutique de la tuberculose pulmonaire et ganglionnaire. (*Rev. de Path. Gén. et Comp.*, juillet 1955, n^o 570, pp. 1068 à 1097 ; — *Gazette des Hôpitaux*, 10 avril 1955, n^o 10, p. 321.)
- e) Traitement des abcès froids par des injections *in situ* et intra-veineuse d'héparine. (*Gazette des Hôpitaux*, 10 juillet 1954, n^o 19.)
- f) Communication faite le 9 juin 1959 à la Société de Pathologie Comparée et le 17 juin 1959 à la Société de Thérapeutique.

- 2. LOEPER (Maurice) et coll. — La spécificité chimique en séméiologie. (Paris, Masson et Cie éd., 1944, 1 vol., 138 p.)
- 3. ROCHA et SILVA. — *Arq. Inst. Biol.*, 1941, 12, 155 ; 1942, 13, 99.
- 4. WIDAL et LESOURD (L.). — Abcès et infiltrations huileuses sous-cutanées à bacilles typhiques développés chez une dothiéntérique à la suite d'injections hypodermiques médicamenteuses. (*Soc. Méd. Hôp.*, 17 janvier 1902 ; *Presse Médicale*, 22 janvier 1902, n^o 7, p. 80.)

5. WIDAL et RAVAUT. — Localisation du bacille d'Eberth chez des typhiques sur des organes préalablement lésés. (*Soc. Méd. Hôp.*, 24 janvier 1902 ; — *Presse Méd.*, 29 janvier 1902, n° 9, p. 105.)
6. MIESCHER (G.) (de Zurich). — Etudes expérimentales sur la dissémination et la fixation des germes (colibacilles, gonocoques) dans l'organisme. (*Presse Médicale*, 29 septembre 1945, n° 29, p. 39.)
7. LEGROUX. — Chimio-prévention expérimentale de l'infection bactérienne des plaies. (*Acad. Médecine*, séance du 20 mai 1941.)
8. MULLER (F.), cité par KOSSEL. — *Z. Klin. Med.*, 1888, 13, 149.
9. ACHALME. — *C.R. Soc. Biol.*, 1899, 10 ; 4 mars 1911, p. 333 et 25 mars 1911, p. 480 ; — *Ann. Inst. Pasteur*, octobre 1901.
10. JOBLING (J.W.) et STRAUSS (S.). — *J. Exp. Med.*, 1912, 16, 269.
11. OPIE (E.). — *J. Exp. Med.*, 1905, 7, 316 ; 1906, 8, 536 ; — *Physiol. Rev.*, 1922, 2, 532.
12. GROB (David), from the Department of Bacteriology. John Hopkins University School of Medicine, Baltimore. — Proteolytic enzyme. The physiological significance of the control of their activity, especially with respect to bacterial growth. (*Journal of Gen. Physiol.*, 1946, XXIX, p. 246.)
13. OPIE (E.). — *Physiol. Rev.*, 1922, 2, 572.
14. ACHALME. — *Revue Générale des Sciences*, 15 juin 1893, p. 341 ; — *Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1901.
15. MENKIN (V.). — *J. Exper. Med.*, 1938, 67, pp. 129-145-153.
Physiol. Rev., 1938, 18, n° 3, p. 366.
16. UNGAR (G.), cité par ROMANI (J.D.). — *Gazette des Hôp.*, 31 juillet 1954, n° 21.
17. ROMANI (J.D.). — La dynamique de l'inflammation. (*Gazette des Hôp.*, 31 juillet 1954, n° 21, pp. 549 et suiv.)
18. LEWIS (Thomas) et STETSON (Chandler A.). — Studies on the mechanism of the Schwartzmann phenomenon. (*Jour. Exp. Med.*, 1949, 89, 5, 461-477.)
19. SIMMS (Henry S.) et STILLMANN (Nellie P.). — Substances affecting adult tissue *in vitro*. The stimulating action of trypsin on fresh adult tissue. (*Journal of General Physiology*, 1953, 76, 200.)
20. KUNITZ (M.). — *The Journal of General Physiology*, 1946, vol. 29, p. 149 et suiv.
Science, 1945, t. 101, p. 668.
Journal General Physiology, 1947, vol. XXX, p. 311.
« Crystalline Soy-Bean Trypsin Inhibitor », *Journ. Gen. Physiology*, 1947, vol. XXX, p. 291.

21. RUSH (B.) et CLIFTON (E.E.). — Le rôle de la trypsine dans la pathogénie de la pancréatite aiguë hémorragique et l'effet d'un produit anti-tryptique comme moyen de traitement (inhibiteur de la trypsine du soja : « Soy bean trypsin inhibitor ». (*Surgery*, mars 1952, vol. 31, n° 3, pp. 349-359 ; — Compte rendu dans *Presse Médicale*, 12 novembre 1952.)
22. FRAENKEL-CONRAT (H.), BEAN (R.C.), DUCAY (F.D.) et OLCOTT (H.S.). — Isolement et caractérisation d'un inhibiteur de la trypsine extrait du haricot de Lima. (*Arch. Biochemistry and Biophysics*, 1952, 28, n° 3, vol. 27 ; juin 1952, n° 2, p. 393.)
23. ALBERT-WEIL (Jean). — *Revue Path. Gén. et Comp.*, juillet 1955, n° 670, pp. 1068-1097.
24. ALBERT-WEIL (Jean). — *Gaz. Hôp.*, 10 juillet 1954, n° 19.
25. Kallikrein inactivator. (*Münch. Med. Wschr.*, 1958, 100, 1265 ; 1959, 101, 489 ; — *Arztl. Praxis*, 1958, 10, 1212.)
26. BECKER (J.). — Hémostase par le Rouge Congo. (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 7 mars 1930, t. LXXVII, n° 10.)
27. AMANTEA (F.). — *Il Policlinica*, Sez. Prat., vol. 41, n° 17.
28. RENZO (A.). — Le Rouge Congo dans les hémorragies pulmonaires. (*Rev. Med. Cir. do Brasil*, juillet-août 1942, 50, 783-784.)
29. MORLOCK et PINCHIN. — *British Med. J.*, 1934, II, p. 752.
30. VINCENT (D.) et SEGONZAC (H.). — Action du Rouge Congo sur l'hyaluronidase. (*C.R. Biol.*, 1956, 150, 447-449.)
31. BORGHETTI (U.) et MORGUTTI (L.). — Activité de la thyroïde et hyaluronidase. Traitement de l'hyperthyroïdisme par perfusions veineuses de Rouge Congo. (*Presse Médicale*, 4 avril 1951, 59, 444-445.)
32. PELLEGRINI (P.) et MASONI (A.). — Valeur thérapeutique dans le R.A.A. de divers médicaments et teintures, en particulier le Rouge Congo, ayant une action inhibitrice sur l'hyaluronidase. (*Minerva Med.*, 3 mars 1950, I, 400-403.)
33. COSTA (E.). — Relation entre l'antihyaluronidase et l'effet anti-rhumatismal du Rouge Congo dans l'arthrite expérimentale par le formaldéhyde et dans quelques phénomènes allergiques. (*Atti Soc. Lombarda Sc. Med. Biol.*, 1950-1951, 6, 150-155.)
34. PELLEGRINI (P.), MASONI (A.), CAMPANIELLO (G.). — Fonction surrénalo-corticale chez les sujets normaux et rhumatisants après doses massives de Rouge Congo ; test de Thorn ; hormones corticales et 17-cétostéroïdes sanguins. (*Policlinico*, Sez. Prat., 8 juin 1953, 60, 809-813.)
35. GIBERTI (A.), PONZONI (R.) et RONDINI (G.P.P.). — *Arch. Sc. Biol.*, 1952, 36, 219-228.

36. KENSLE (C.J.). — Antagoniste du curare par le Rouge Congo et ses composés apparentés. (*J. Pharmacol. Exp. Therap.*, janvier 1949, 95, 28-44.)
37. DESBORDES (J.), FOURNIER (E.T.) et ALIX (Denise). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, 88, 719-723.
38. HIROJI NAKAJIMA. — *Jap. J. Bacteriol.*, 1954, 9, 33, 6.
39. PICCINI (P.) et BONACORSI (P.). — Pouvoir d'absorption du Rouge Congo pour les toxines streptococciques. (*Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, août 1947, 23, 994-996.)
40. TAKEO UEDA, SHIGESHI TOYOSHIMA et coll. — *J. Pharm. Soc. Japan*, 1951, 71, 972-974.
41. MURRAY (J.P.) et coll. — Effet du Rouge Congo sur le virus « MM ». (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, octobre 1949, 72, 275-276.)
42. TAKEMOTO (K.K.), ROBBINS (Mary L.) et SMITH (P.K.). — *J. Immunol.*, 1954, 72, 139, 47.
43. AIQUEL (F.) et HERRERO (F.J.). — *Arch. Farm. y Bioquim. Tucuman*, 1948, 4, 149-180.
44. SHIGEYASU AKAI et HIROSHI YASUMORI. — *Ann. Phytopath. Soc. Japan.*, 1954, 18, 5-8.
45. GOUGEROT (H.) et GROLLET (L.). — Une des causes de sulfamido-résistance : le blocage réticulo-endothélial et le déblocage par l'injection de Rouge Congo. (*Soc. Franç. Dermat.*, 14 novembre 1940.)
46. PESCE (P.) et DE STEFANIS. — *Arch. Tisiol.*, 1952, 7, 755-762 ; — *Minerva Medica*, 1952, 43, 189-196 ; 1953, 44, 369-372 ; — *Bull. I.P.*, 1954, 52 (1), 82.)
47. ALBERT-WEIL (Jean). — Nouveau traitement des verrues et des condylomes acuminés. (*Gazette des Hôp.*, 30 septembre 1959, n° 27, p. 873 ; 10 octobre 1959, n° 28, p. 911 ; — *Revue de Pathologie Générale et Physiol. Clinique*, octobre 1959, n° 771, pp. 1029-1059.)
48. BAUMAN (S.). — *Ber. Ges. Physiol. Exp. Pharmacol.*, 1934, vol. 81, p. 623.
49. STÉVENIN (Henri). — Le pouvoir anti-tryptique du sérum sanguin. (Paris, Jules Rousset éd., 1911, 1 vol., 272 p.)
50. PICCINI (P.) et BONACORSI (R.). — Le Rouge Congo et d'autres teintures colloïdales, bleu trypan et rouge trypan, dans le traitement des processus suppuratifs (abcès froids, phlegmons, ostéomyélite aiguë). 40 cas avec résultats favorables. (*Minerva Chir.*, mai 1947, 2, 183-185.)
51. PICCINI (P.) et BONACORSI (R.). — Traitement par le Rouge Congo des processus suppuratifs. Etude complémentaire. (*Minerva Med.*, 28 janvier 1948, I, 116-117.)

52. VILAIN (R.). — Prophylaxie et traitement des escarres de décubitus. (Paris, Exp. Scient. Franç. éd., 1960, 1 vol., 119 p.)
 53. ALBERT-WEIL (Jean) et BOUILLON (Mme). — Le pouvoir anti-présurant du sérum sanguin. (*Gaz. des Hôp.*, 28 juin 1952, n° 26, pp. 281 et suiv.)
 54. RAMON (G.). — Pages d'histoire de la microbiologie et de l'immunologie : à propos du virus-vaccin charbonneux de Pasteur, Chamberland et Roux. (*Rev. de Pathol. Gén. et de Physiol. Clinique*, février 1960, n° 715, pp. 179 à 187.)
 55. CHAMBERLAND (Ch.) et ROUX (E.), cité par RAMON (G.). — *C.R. Acad. Sciences*, 1883, 96, p. 1088.
 56. NOBILI (L.). — *Bull. Chim. Farm.*, 1937, t. 76, p. 177 ; — *B.S.C.*, 1939, t. 46, p. 295.
 57. TAILLANTER (P.). — *Thèse Doct. Méd.*, Paris, R. Foulon éd., 1943.
 58. BERNARD (A.) et LAMELIN (P.). — Les anti-trypsines dans la pancréatite aiguë. (*Société Médicale et Anatomo-Clinique de Lille*, 2 décembre 1959 ; — Cité dans la *Gazette des Hôpitaux*, 31 mai 1960, n° 15, p. 596.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ..	11
CHAPITRE I. — La lésion histopathologique, facteur pathogène. La protéolyse tissulaire ..	12
CHAPITRE II. — Intérêt de l'emploi en médecine des « antiprotéolytiques ». « Les inhibiteurs de la trypsine » ..	17
CHAPITRE III. — Propriétés du Rouge Congo ..	20
CHAPITRE IV. — Le Rouge Congo « inhibiteur de la trypsine » ..	28
CHAPITRE V. — Le Rouge Congo dans la thérapeutique des plaies et eschares ..	33
CHAPITRE VI. — Observations ..	36
CONCLUSIONS ..	43
BIBLIOGRAPHIE ..	45

18